

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Juni 2004 (10.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/048323 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 403/24**,
1/34, 11/21, 67/343, 69/602, 43/15, 69/734

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2003/012804**

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. November 2003 (17.11.2003)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
102 54 809 22. November 2002 (22.11.2002) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BASF AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ERNST, Hansgeorg**
[DE/DE]; Bussardweg 62, 67346 Speyer (DE). **HEN-
RICH, Klaus** [DE/DE]; Moltkestr.88b, 67454 Hassloch
(DE). **KELLER, Andreas** [DE/DE]; Hasenstrasse 18,
67346 Speyer (DE).

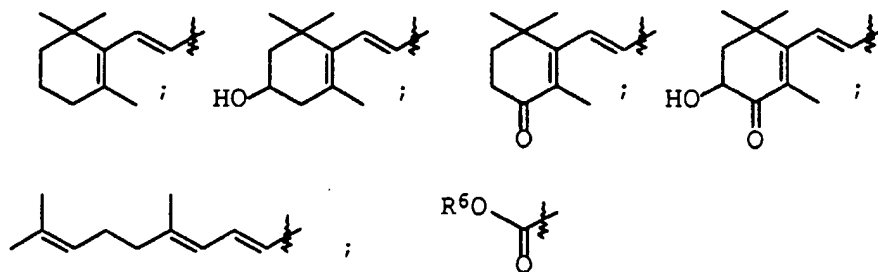
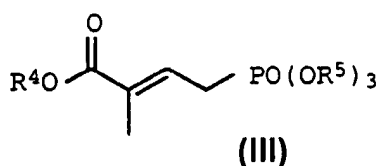
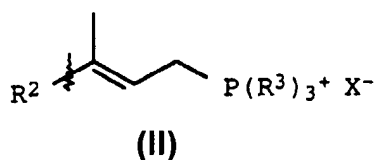
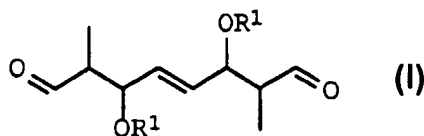
(74) Gemeinsamer Vertreter: **BASF AKTIENGE-
SELLSCHAFT**; 67056 LUDWIGSHAFEN (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING CAROTENOIDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CAROTINOIDEN



(57) Abstract: The invention relates to a method for producing carotenoids. Said method is characterised in that a dialkoxy dialdehyde of general formula I, where R¹ = C₁-C₆ alkyl, is reacted with a phosphonium salt of formula II in a double Wittig condensation, or with a phosphonate of formula III in a double Wittig-Horner condensation, whereby the substituents in formulas II and III independently of one another are defined as follows: R² = IV; R³ represents aryl; R⁴ to R⁶ represent C₁-C₆ alkyl and X⁻ represents an anion equivalent of an inorganic or organic acid.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Carotinoiden, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Dialkoxy-dialdehyd der allgemeinen Formel I, mit $R^1 = C_1-C_6$ -Alkyl, in einer doppelten Wittig-Kondensation mit einem Phosphoniumsalz der Formel II oder in einer doppelten Wittig-Horner Kondensation mit einem Phosphonat der Formel III, in denen die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben: R^3 Aryl; R^4 bis R^6 C_1-C_6 -Alkyl und X- ein Anionenäquivalent einer anorganischen oder organischen Säureumsetzt.

Verfahren zur Herstellung von Carotinoiden

Beschreibung

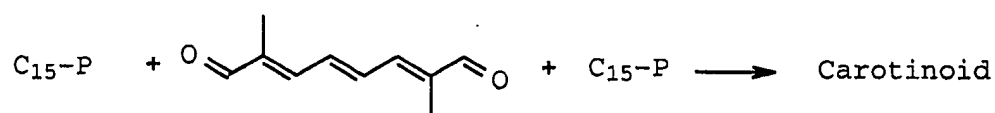
5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Carotinoiden, beispielsweise von β -Carotin, Zeaxanthin, Canthaxanthin, Astaxanthin, Lycopin und Crocetin, die als Nutraceuticals, Lebensmittelfarbstoffe und Futtermittelzusatzstoffe begehrt sind.

10

Bekannterweise werden Carotinoide u.a. durch doppelte Wittig-Kondensation eines C_{15} -Phosphoniumsalzes (C_{15} -P) mit einem symmetrischen C_{10} -Dialdehyd hergestellt (Carotenoids, Vol. 2, S. 89 f, Birkhäuser Verlag, 1996).

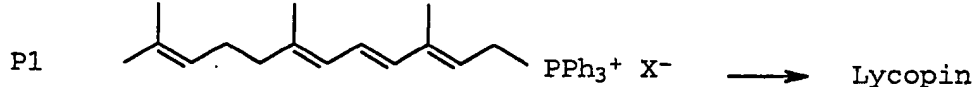
15



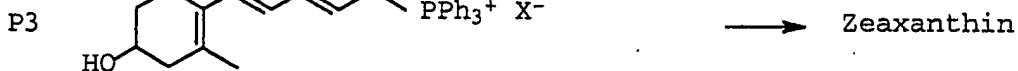
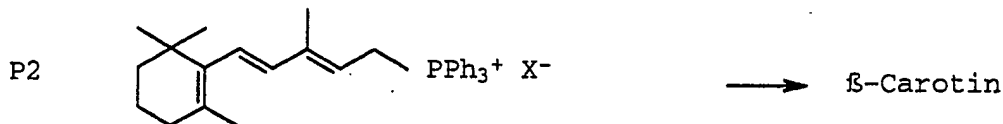
20

Je nach Struktur des herzustellenden Carotinoids können beispielsweise folgende C_{15} -Phosphoniumsalze (P1 bis P5) in der oben genannten Wittig-Reaktion umgesetzt werden, wobei Ph für einen Phenylrest steht und X^- das Anionenäquivalent einer anorganischen oder organischen Säure bedeutet:

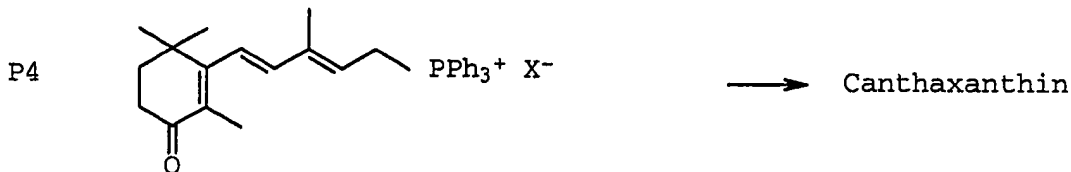
25



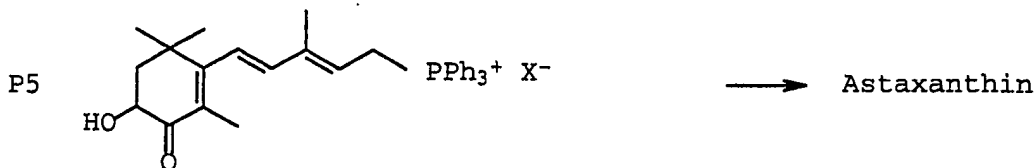
30



35



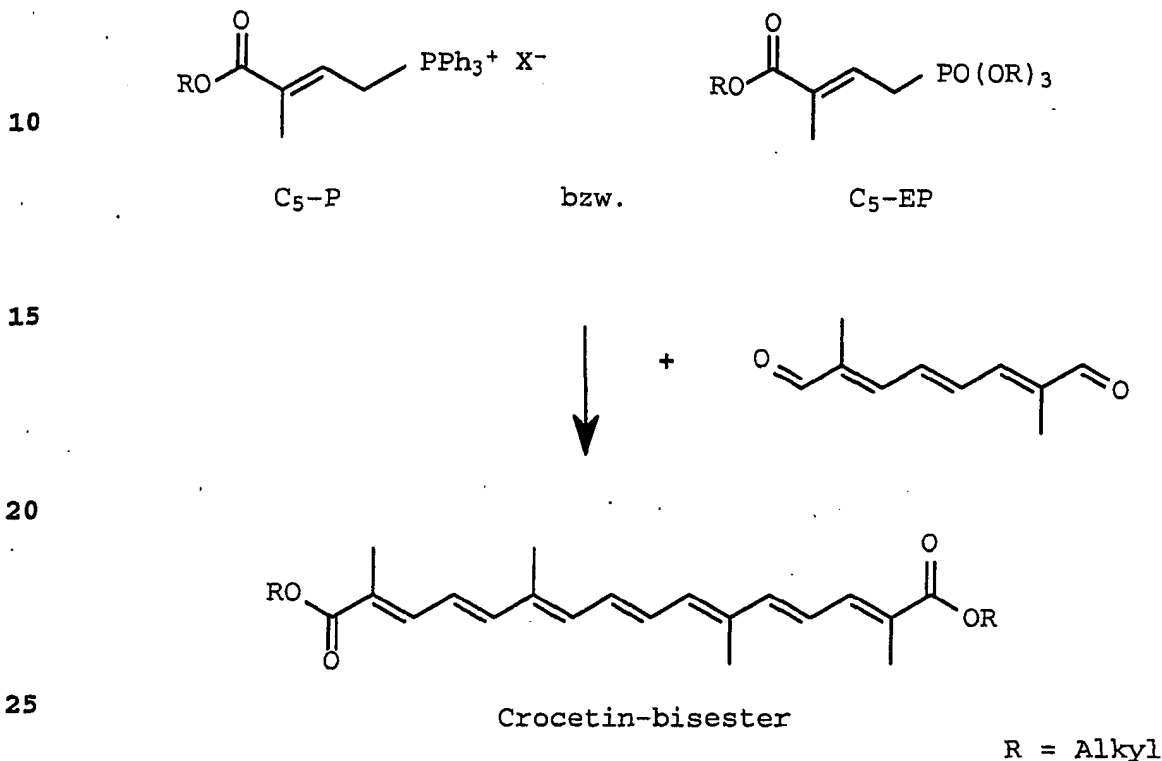
40



45

2

Zur Synthese von Crocetin-diestern als Vorprodukte für den Safranfarbstoff Crocetin werden C₅-Esterphosphoniumsalze (C₅-P) bzw. C₅-Esterphosphonate (C₅-EP) nach Wittig bzw. Wittig-Horner mit dem C₁₀-Dialdehyd kondensiert (Angew. Chem. 72, 911 (1960); Chem. Ber. 5 93, 1349 (1960)).



Der für diese Syntheseverfahren benötigte C₁₀-Dialdehyd ist eine kristalline, in vielen Solventien nur schwer lösliche Substanz.

30 Die Carotinoid-Synthesen unter Verwendung von C₁₀-Dialdehyd müssen deshalb in der Regel in chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Di- oder Trichlormethan oder in Oxiranen als Solventien bzw. Cosolventien durchgeführt (Carotenoids, Vol. 2, S. 92 f; Birkhäuser-Verlag, 1996). Die Verwendung derartiger Lösungsmittel für die

35 Herstellung von Lebensmittelzusatzstoffen ist aus toxikologischer Sicht bedenklich.

Daher wurden u.a. in EP-A-0 733 619 und EP-A-0 908 449 verschiedene Verfahren vorgeschlagen, diese technischen Prozesse in toxi-

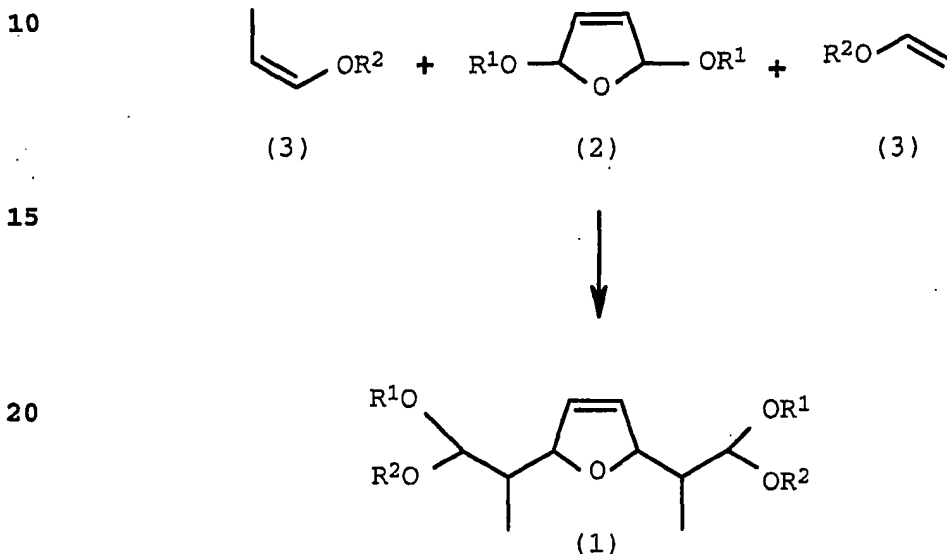
40 kologisch unbedenklicheren Lösungsmitteln wie z.B. niederen Alkoholen durchzuführen. Alle diese Verfahren erfordern jedoch nach wie vor die Herstellung und Isolierung sowie Handling und Dosierung des kristallinen C₁₀-Dialdehyds. Ein Feststoffhandling ist jedoch mit hohem Investitionsaufwand und somit hohen Produktions-

45 kosten verbunden.

3

Eine Möglichkeit zur Vermeidung dieses Nachteils wird in EP-A-0 509 273 offenbart.

Das hier beschriebene Verfahren setzt ein in öliger Form vorliegendes 2,5-Dihydrofuran der Formel (1) als synthetisches Äquivalent für den C₁₀-Dialdehyd ein, das durch Umsetzung eines 2,5-Dialkoxy-2,5-dihydrofuran (2) mit einem Alkylpropenyl-ether (3) hergestellt wird.



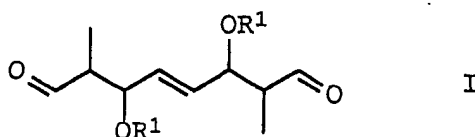
25 Dieses Verfahren weist jedoch folgende Nachteile auf. Die angegebenen Ausbeuten an (1) sind mit 38 bis 56% d.Th. für eine technische Realisierung unzureichend. Andere Publikationen bestätigen, daß analoge Prozesse generell nur niedrige Ausbeuten an Bisalkyl-
 30 lierungsprodukt I liefern (J. Gen. Chem. USSR, 32, 4, 1082 f. (1962); Tetrahedron Lett. 42, 10, 2003 f. (2001)). Als einziges Beispiel für eine Carotinoid-Synthese wurde die Umsetzung von (1) zu β -Carotin mit einer Gesamtausbeute von 52% angegeben. Aufgrund der schlechten Zugänglichkeit von (1) und der geringen Ausbeute
 35 ist dieses Verfahren technisch und ökonomisch unattraktiv.

Es war daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von Carotinoiden bereitzustellen, welches die Nachteile des eingangs beschriebenen Standes der Technik nicht
 40 aufweist.

Diese Aufgabe wurde gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von Carotinoiden, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Dialkoxy-dialdehyd der allgemeinen Formel I,

45

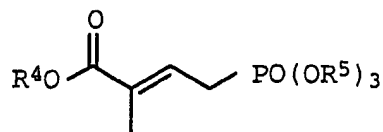
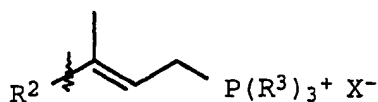
4



5

mit $R^1 = C_1-C_6$ -Alkyl, in einer doppelten Wittig-Kondensation mit einem Phosphoniumsalz der Formel II oder in einer doppelten Wittig-Horner Kondensation mit einem Phosphonat der Formel III,

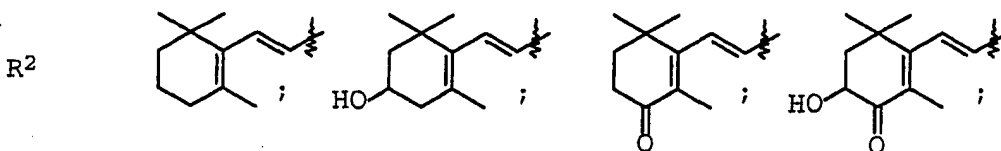
10



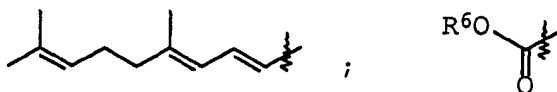
15

in denen die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

20



25



R^3 Aryl;

30

R^4 bis R^6

C_1-C_6 -Alkyl und

35 X^- ein Anionenäquivalent einer anorganischen oder organischen Säure

umsetzt.

40 Als Alkylreste für R^1 und R^4 bis R^6 seien verzweigte oder unverzweigte C_1-C_6 -Alkylketten wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethyl-

45

5

propyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl genannt. Bevorzugte Alkylreste sind C₁-C₄-Alkylgruppen, besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, n-Propyl und 1-Methylethyl, ganz besonders bevorzugt Methyl und Ethyl.

5

Der Begriff Aryl für R³ bezeichnet übliche, in Phosphenen und Phosphoniumsalzen vorkommende Arylreste, wie Phenyl, Toluol, Naphthyl, ggf. jeweils substituiert, bevorzugt Phenyl.

- 10 Der Rest X⁻ steht für ein Anionenäquivalent einer anorganischen oder organischen Säure, bevorzugt einer starken anorganischen oder organischen Säure.

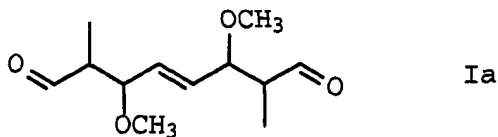
- Der Ausdruck starke Säure umfaßt Halogenwasserstoffsäuren (insbesondere Salzsäure und Bromwasserstoffsäure), Schwefelsäure, 15 Phosphorsäure, Sulfonsäuren und andere anorganische oder organische Säuren mit vergleichbarem Dissoziationsgrad. Als starke organische Säuren sind in diesem Zusammenhang auch C₁-C₆-Alkansäuren zu verstehen.

20

Besonders bevorzugt sind Anionen solcher Säure, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Ameisensäure, Essigsäure und Sulfonsäure zu nennen. Ganz besonders bevorzugt sind Cl⁻, Br⁻,

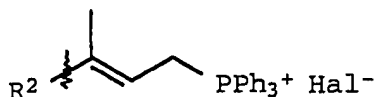
- 25 C_nH_{2n+1}-SO₃⁻ (mit n = 1-4), Ph-SO₃⁻, p-Tol-SO₃⁻ oder CF₃-SO₃⁻.

- Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens betrifft die Herstellung eines Carotinoids, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin, Lycopin und Canthaxanthin, 30 dadurch gekennzeichnet, dass man einen Dialkoxy-dialdehyd der Formel Ia



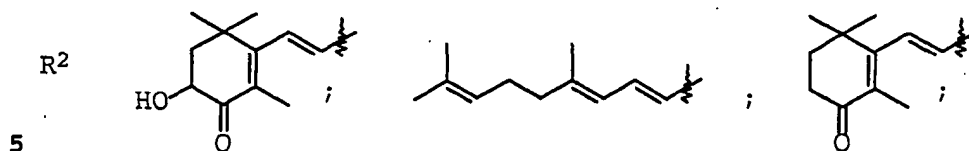
35

mit einem Phosphoniumsalz der Formel IIa,



40

- 45 in denen die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:



Ph Phenyl;

Hal Halogenid, bevorzugt Cl^- oder Br^-

10

umsetzt.

Die Umsetzungen nach Wittig- bzw. Wittig-Horner erfolgen generell unter den für diese Reaktionen beschriebenen Bedingungen (Carotenoids, Vol, 2, S. 79 ff., Birkhäuser-Verlag, 1996, u. dort zit. Literatur; sowie EP-A-0 733 619). Man kann die Umsetzung beispielsweise in einem System, bestehend aus einem inerten organischen Lösungsmittel wie z.B. chlorierten Kohlenwasserstoffen oder cyclischen oder offenkettigen Ethern in Kombination mit einem Alkali- oder Erdalkalialkoxid, vorzugsweise als Lösung im entsprechenden Alkanol, durchführen. Alternativ kann auch hier ein Oxiran, vorzugsweise 1,2-Epoxybutan, in an sich bekannter Weise als latente Base und Kosolvens in Kombination mit einem niederen Alkanol eingesetzt werden.

25

Als Base können alle für Wittig-Kondensationen üblichen Basen verwendet werden, z.B. Alkalimetallhydroxide wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Lithiumhydroxid; Alkalimetallhydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid.

30

Bevorzugt arbeitet man aber in einem Lösungsmittel, in dem das gewünschte Endprodukt schwer löslich, das bei der Wittig-Reaktion als Koppelprodukt entstehende Triphenyl-phosphanoxid hingegen gut löslich ist.

35

Hierfür kommen vor allem niedere Alkohole, vorzugsweise C_1 - C_6 -Alkohole, beispielsweise Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, besonders bevorzugt Methanol in Frage. Als Base verwendet man in diesem Fall vorteilhaft ein

40

Alkali- oder Erdalkalimetallalkoxid, vorzugsweise Na-methylat. Zur Abtrennung von Triphenylphosphinoxid und anorganischen Salzen kann der Ansatz mit Wasser verdünnt werden.

45

Die Kondensation erfolgt in der Regel bei Temperaturen zwischen -30°C und +50°C, bevorzugt zwischen -20 und +30°C, besonders bevorzugt zwischen -10°C und +25°C, ganz besonders bevorzugt zwischen 0°C und +20°C.

5

Man kann dabei entweder beide Ausgangsverbindungen (Phosphoniumsalz und Aldehyd) in dem Lösungsmittel vorlegen und dazu die Base geben oder aber eine Lösung des Phosphoniumsalzes vorlegen, die Base zufügen und erst danach eine Lösung des Aldehyds addieren.

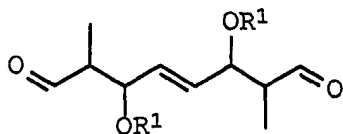
10

Die Menge an eingesetzter Base liegt in der Regel im Bereich von 0,8 bis 5 Mol, bevorzugt 1 bis 3 Mol pro Mol des eingesetzten Phosphoniumsalzes II oder Phosphonats III.

- 15 Nach der Wittig- bzw. Wittig-Horner-Reaktion können die Produkte thermisch durch mehrstündiges Erhitzen auf Temperaturen im Bereich von 70 bis 120°C, vorzugsweise auf Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels in bekannter Weise in die all(E)-Form isomerisiert und durch Filtration in hoher Ausbeute und Reinheit
20 isoliert werden.

Der erfindungsgemäß verwendete Dialkoxy-dialdehyd I bzw. Ia

25



I: R¹ = C₁-C₆-Alkyl

Ia: R¹ = Methyl

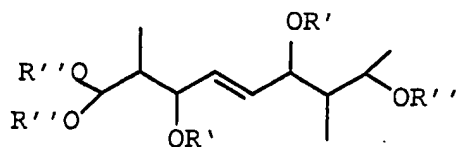
- wird als Zwischenprodukt einer technischen C₁₀-Dialdehyd-Synthese,
30 ausgehend von einem Hexa-alkoxy-derivat V, in einer Sequenz aus Acetalspaltung und Eliminierung als Zwischenprodukt durchlaufen, aber üblicherweise nicht isoliert (Carotenoids, Vol. 2, S. 117/118 u. 301/302, Birkhäuser Verlag, 1996; CH-Pat. 321 106). Bei geeigneter Wahl der Reaktionsbedingungen kann der Prozess auf
35 der Zwischenstufe I angehalten werden. I kann isoliert und destillativ gereinigt werden (J. Gen. Chem. USSR, 34, 1, 64 f. (1964)).

40

45

8

5

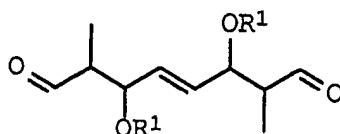
 $R', R'' = C_1-C_6\text{-Alkyl}$

V

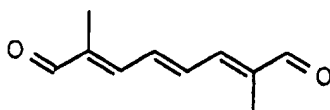
10

I

15

I: $R^1 = C_1-C_6\text{-Alkyl}$ Ia: $R^1 = \text{Methyl}$

20

 C_{10} -Dialdehyd

25 Die Alkoxy-dialdehyde der Formel I sind gut lösliche, stabile Substanzen und liegen als Flüssigkeiten bzw. Öle vor, so dass das aufwendige Feststoff-Handling von C_{10} -Dialdehyd entfällt. Ein weiterer Vorteil der Verwendung von I besteht darin, dass sich das Verfahren zur Herstellung des C_{10} -Bausteins um eine Synthesestufe
30 sowie eine Feststoffabtrennung verkürzt.

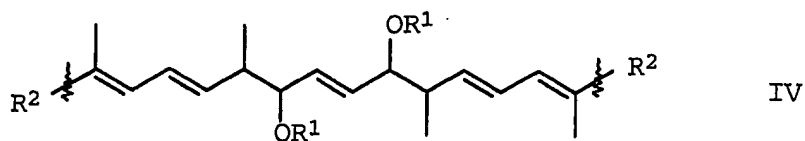
Überraschenderweise wurde gefunden, dass sich das Zwischenprodukt der Formel I, vorzugsweise Ia, in hervorragender Weise für alle obengenannten Wittig- bzw. Wittig-Horner-Kondensationen eignet.
35 Dabei werden als Zwischenprodukte Alkoxyderivate der allgemeinen Formel IV durchlaufen.

40

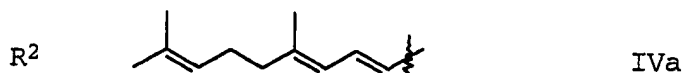
45

9

5



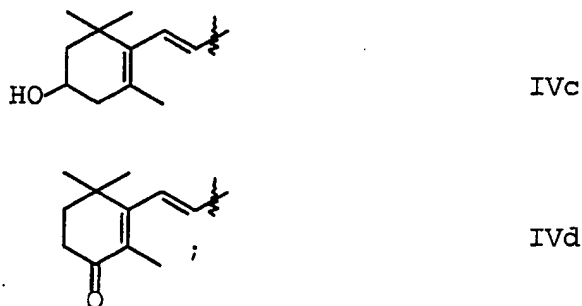
10



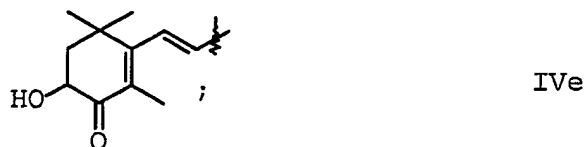
15



20



25



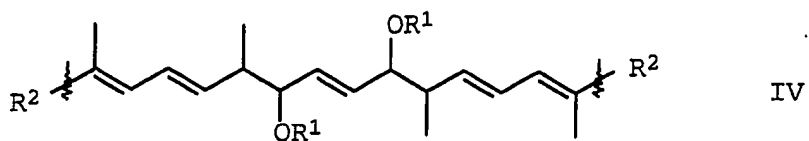
30



Diese Zwischenstufen können gewünschtenfalls isoliert werden.
 35 Vorzugsweise lässt man aber unter den Reaktionsbedingungen die Eliminierung zum angestrebten Polyen, bevorzugt durch Erhöhung der Reaktionstemperatur, ablaufen.

Gegenstand der Erfindung sind außerdem auch Verbindungen der For-
 40 mel IV,

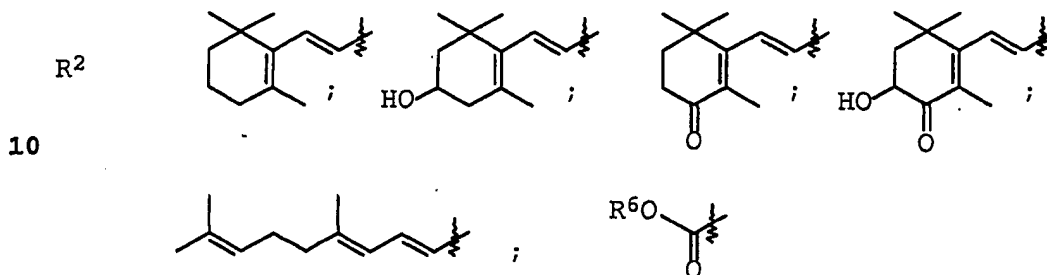
45



10

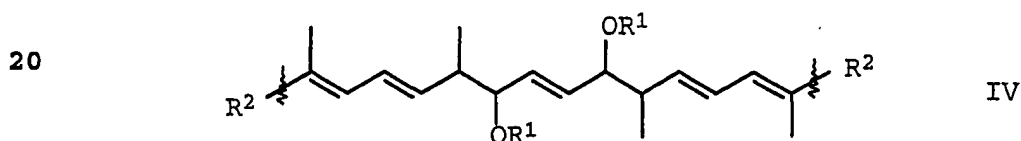
in denen die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

5 R^1 C_1 - C_6 -Alkyl;



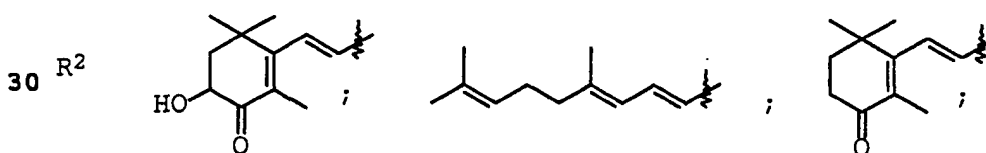
15 R^6 C_1 - C_6 -Alkyl.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel IV,



in denen

25 R^1 Methyl oder Ethyl, besonders bevorzugt Methyl und;



bedeuten.

35 Anhand der folgenden Beispiele soll das erfindungsgemäße Verfahren näher erläutert werden.

Beispiel 1

40 Herstellung von Astaxanthin

71,9 g (0,125 mol) Astaxanthin- C_{15} -Phosphoniumsalz P5 (X^- = Bromid) wurden in 150 ml Methanol vorgelegt. Bei $0^\circ C$ gab man 11,4 g C_{10} -Dial Ia (95%ig; das entspricht 0,0475 mol) zu. Dann tropfte man innerhalb von 1h bei $0^\circ C$ 24,8 g einer 30%igen Lösung von Natriummethylat in Methanol (= 0,137 mol NaOMe) zu, rührte eine

45

11

weitere Stunde bei 0°C nach und lies dann auf Raumtemperatur kommen. Man tropfte eine Lösung von 1,5 g (25 mmol) Essigsäure in 115 ml Wasser zu, erhitze auf Rückfluss (ca. 75°C) und rührte 20 h unter Rückfluss nach. Man lies auf Raumtemperatur kommen und 5 filtrierte das Kristallisat ab. Der Filterkuchen wurde zweimal mit je 100 ml eines 60:40 (v/v)-Gemisches aus Methanol/Wasser, einmal mit heißem Wasser (100 ml) und einmal mit Methanol (100 ml; 25°C) gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei +50°C getrocknet.

10

Auswaage: 23,5 g Astaxanthin = 83,0% Ausbeute (bezogen auf eingesetztes Ia); Reinheit nach HPLC: 99,17%

Beispiel 2

15

Isolierung der Astaxanthin-Zwischenstufe IVE

71,9 g (0,125 mol) Astaxanthin-C₁₅-Phosphoniumsalz P5 (X⁻ = Bromid) wurden in 250 ml Methylenchlorid gelöst. Bei 0°C gab man 20 11,4 g C₁₀-Dial Ia (95%ig; das entsprach 0,0475 mol) zu. Dann tropfte man bei 0°C innerhalb von 1 h 46,8 g einer 20%igen Lösung von Natriumethylat in Ethanol (0,137 mol NaOEt) zu und rührte 1 h bei 0°C nach. Dann tropfte man eine Lösung von 1,5 g Essigsäure in 250 ml Wasser zu. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die 25 wässrige Phase wird zweimal mit 40 ml Methylenchlorid nachextrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden zweimal mit je 125 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der hellrote pastöse Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie am Kieselgel gereinigt (Eluens: 30 Cyclohexan/Methyl-tert.butyl-ether = 4:1 bis 1:1).

Man erhielt 27,05 g (86,3% d. Th.) rotes viskoses Öl, das nach H-NMR, C-NMR und IR-Analyse IVE als Stereoisomerengemisch enthielt. E¹₁ (CHCl₃) : 335 (260 nm); 468 (351 nm).

35

Beispiel 3

Herstellung von Zeaxanthin

40 14,9 g (0,0288 mol) Zeaxanthin-C₁₅-Phosphonium-salz P3 (X⁻=Chlorid) wurden in 63 ml Ethanol gelöst. Man gab 2,85 g C₁₀-Dial Ia (95%ig; das entsprach 0,012 mol) und anschließend 16,6 g Butylenoxid (1,2-Epoxybutan) zu. Dann wurde das Gemisch 20 h unter Rückfluss erhitzt. Die entstandene Suspension wurde auf 0°C abgekühlt 45 und 1 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Das Kristallisat wurde

12

abgesaugt. Der Filterkuchen wurde dreimal mit je 50 ml Ethanol gewaschen und im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Auswaage: 5,52 g Zeaxanthin = 81% d.Th. (bezogen auf eingesetztes 5 Ia).

10

15

20

25

30

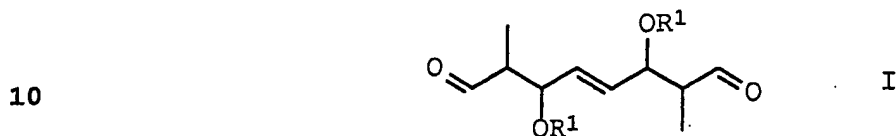
35

40

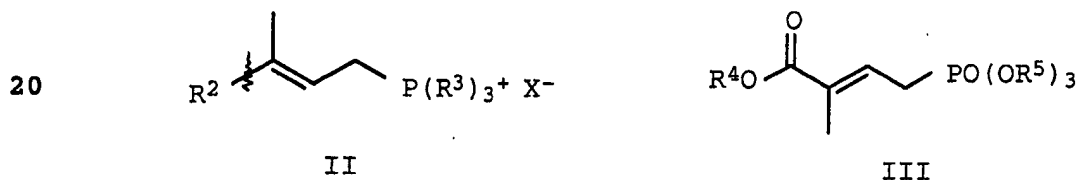
45

Patentansprüche

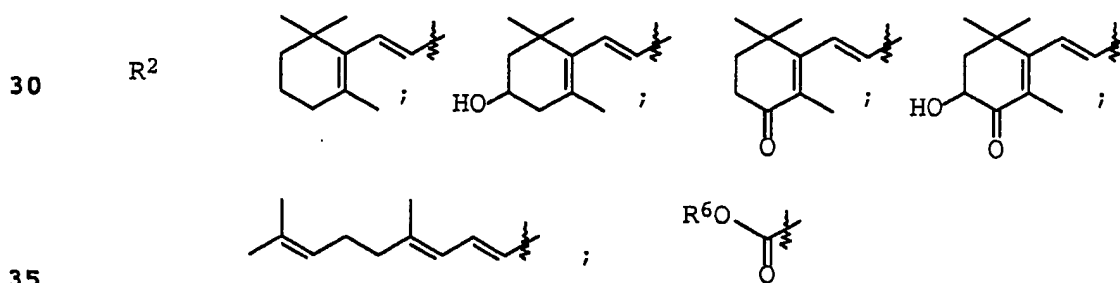
1. Verfahren zur Herstellung von Carotinoiden, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Dialkoxy-dialdehyd der allgemeinen Formel I,



- mit $R^1 = C_1-C_6$ -Alkyl, in einer doppelten Wittig-Kondensation mit einem Phosphoniumsalz der Formel II oder in einer doppelten Wittig-Horner Kondensation mit einem Phosphonat der Formel III,



- in denen die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:



R^3 Aryl;

40 R^4 bis R^6

C_1-C_6 -Alkyl und

14

X⁻ ein Anionenäquivalent einer anorganischen oder organischen Säure

umsetzt.

5

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass X⁻ das Anionenäquivalent einer Säure, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Ameisensäure, Essigsäure und Sulfonsäure ist.

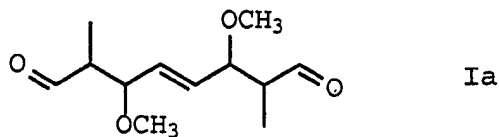
10

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß X⁻ für Cl⁻, Br⁻, C_nH_{2n+1}-SO₃⁻ mit n = 1-4, Ph-SO₃⁻, p-Tol-SO₃⁻ oder CF₃-SO₃⁻ steht.

15

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Carotinoids, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin, Lycopin und Canthaxanthin, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Dialkoxy-dialdehyd der Formel Ia

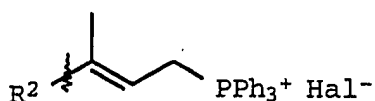
20



25

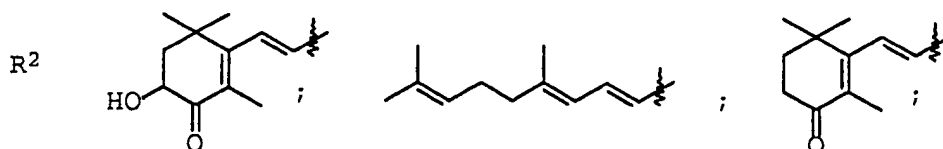
mit einem Phosphoniumsalz der Formel IIa,

30



in denen die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

35



40

Ph Phenyl;

45

Hal Halogenid

umsetzt.

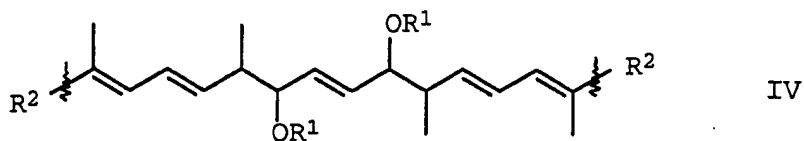
15

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion in einem C₁-C₆-Alkohol unter Verwendung eines Alkali- oder Erdalkalimetallalkoxids als Base durchführt.

5

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man das Reaktionsprodukt thermisch in die all-(E)-Form isomerisiert und durch Filtration isoliert.

- 10 7. Verbindungen der Formel IV,



15

in der die Substituenten R¹ und R² unabhängig voneinander die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.

20

25

30

35

40

45

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C403/24 C07C1/34 C07C11/21 C07C67/343 C07C69/602
C07C43/15 C07C69/734

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 908 449 A (HOFFMANN LA ROCHE) 14 April 1999 (1999-04-14) cited in the application the whole document	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 March 2004

Date of mailing of the international search report

29/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonnevalle, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/12804

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0908449	A	14-04-1999	EP 0908449 A1	14-04-1999
			BR 9803955 A	11-04-2000
			CA 2248450 A1	03-04-1999
			CN 1215723 A	05-05-1999
			DE 59802696 D1	21-02-2002
			DK 908449 T3	21-05-2002
			ES 2167044 T3	01-05-2002
			JP 11180901 A	06-07-1999
			US 6150561 A	21-11-2000
<hr/>				

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C403/24 C07C1/34 C07C11/21 C07C67/343 C07C69/602
C07C43/15 C07C69/734

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 908 449 A (HOFFMANN LA ROCHE) 14. April 1999 (1999-04-14) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-6



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. März 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

29/03/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bonnevalle, E

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0908449 A	14-04-1999	EP 0908449 A1	14-04-1999
		BR 9803955 A	11-04-2000
		CA 2248450 A1	03-04-1999
		CN 1215723 A	05-05-1999
		DE 59802696 D1	21-02-2002
		DK 908449 T3	21-05-2002
		ES 2167044 T3	01-05-2002
		JP 11180901 A	06-07-1999
		US 6150561 A	21-11-2000